

Tratamiento de la hepatitis crónica por virus C

N. García, F. Aguirre, M. Batllori, V. Morillo, R. Ortega, P. Pujante

Unidad de Hepatología. Departamento de Medicina Interna. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

Correspondencia:

Nicolás García González
Departamento de Medicina Interna.
Clínica Universitaria
Avda. Pío XII, 36
31008 Pamplona
(ngarcia@unav.es)

Resumen

La hepatitis crónica por virus C es la principal causa de enfermedad crónica hepática en nuestro medio y la indicación más frecuente de trasplante hepático. Afecta a un millón de personas en España, cerca de 4 millones en los Estados Unidos, más de 5 millones en Europa y de 170 millones en todo el mundo. Estas cifras hablan de la necesidad de encontrar un tratamiento eficaz, capaz de eliminar la infección o, al menos, detener la progresión de la enfermedad hepática. El tratamiento de elección en la actualidad, la combinación de interferón alfa pegilado y ribavirina, ha duplicado las tasas de respuesta sostenida obtenidas hace tan sólo algunos años, pero dista aún de ser óptimo. El gran número de enfermos no respondedores al tratamiento, la mala respuesta de los enfermos cirróticos o en circunstancias especiales y la evidencia de la recurrencia universal de la enfermedad tras el trasplante exigen nuevas estrategias terapéuticas en el futuro inmediato.

Palabras clave: Hepatitis C. Tratamiento. Cirrosis. Interferón. Ribavirina.

Summary

Chronic hepatitis C is the major cause of chronic liver disease in western countries and the leading indication for liver transplant. An estimated one million people are infected in Spain, four million in the US, five million in Europe and more than 170 million worldwide. An effective treatment, able to eradicate the virus or to stop the progression of liver disease is clearly needed. Current treatment of chronic hepatitis C, the combination of pegylated alpha interferon and ribavirin, has doubled the sustained response rate there was only a few years ago, but this treatment is far from ideal. The number of non-responders, the low response rates in cirrhotic patients or those with special situations, and the evidence of recurrence of liver disease after liver transplant call for new therapeutic strategies in the near future.

Key words: Hepatitis C. Treatment. Cirrhosis. Interferon. Ribavirin.

Introducción

El virus de la hepatitis C es el agente responsable de la gran mayoría de las hepatitis crónicas y cirrosis hepáticas en nuestro medio. En España la infección afecta aproximadamente a un 2,5% de la población¹, lo que supone un problema sanitario de gran importancia, ya que probablemente existe más de un millón de portadores del virus.

Desde el primer ensayo terapéutico con interferón en esta enfermedad² se están produciendo significativos avances en este campo, que hacen necesaria una actualización permanente. Se han publicado dos conferencias de consenso sobre el tratamiento de la infección crónica por virus C^{3,4}, con la suficiente antigüedad para precisar su ampliación y puesta al día. El objeto, por tanto, de esta revisión es resumir el tratamiento actual de la infección crónica por virus C en sus distintas situaciones.

Tratamiento de la hepatitis aguda por virus C

La hepatitis aguda por virus C supone en torno al 20% de las hepatitis agudas en nuestro medio, aun cuando es una entidad de difícil diagnóstico, ya que en la mayor parte de los casos cursa de manera asintomática. Sin embargo, su alta tasa de cronificación, probablemente mayor del 70%, obliga a plantearse su tratamiento.

Este hecho determina que no existan demasiados estudios que permitan conocer el tratamiento óptimo en lo que respecta al momento de su inicio, su duración o su dosis. No obstante, los excelentes resultados mostrados con el tratamiento con interferón alfa⁵ durante 24 semanas, con una tasa de respuesta sostenida, lo que supone evitar la cronificación de la enfermedad, del 98% de los casos tratados, permiten aceptar que en el momento actual dicho tratamiento es de elección en la hepatitis aguda por virus C.

Tratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes no tratados previamente

Indicaciones

Los criterios clásicos de indicación de tratamiento antiviral en la hepatitis crónica por virus C son RNA del virus C detectable en suero, niveles de ALT persistentemente elevados y biopsia hepática con signos de fibrosis o al menos una moderada necrosis e inflamación⁴.

Hoy en día no existe un consenso sobre qué pacientes son susceptibles de tratamiento, pero la tendencia actual es la de ampliar las indicaciones tradicionales, debido a la mejor respuesta observada con las nuevas pautas de tratamiento, la demostrada buena tolerancia al mismo y la cada vez mayor evidencia de que, incluso en ausencia de respuesta virológica, el tratamiento mejora la evolución de la enfermedad hepática, reduce la aparición de complicaciones e incluso aumenta la supervivencia⁶.

Definición de respuesta al tratamiento

La respuesta a la terapia se establece desde el punto de vista virológico, bioquímico e histológico. El parámetro que realmente determina la respuesta al tratamiento es la respuesta virológica sostenida, que se define como la ausencia de RNA del virus C en el suero 24 semanas después de haber concluido el mismo. Otros parámetros de eficacia secundarios son la respuesta bioquímica (normalización de los niveles de transaminasas) o las respuestas viral y bioquímica al final del tratamiento.

Tratamiento inicial del paciente con hepatitis C

Históricamente, el interferón alfa-2b administrado durante 24 a 48 semanas (3 MU por vía subcutánea tres veces a la semana) era el único tratamiento disponible para la infección crónica por el virus de la hepatitis C. Si bien se obtenía una respuesta inicial en la mitad de los pacientes, tan sólo el 15-20% de los pacientes tratados con esta monoterapia alcanzaba una respuesta virológica sostenida, así como una mejora histológica⁷.

Recientemente, dos estudios prospectivos^{8,9} han demostrado que la combinación de interferón alfa y ribavirina incrementa significativamente las tasas de respuesta sostenida, alcanzando tasas cercanas al 40%. Dicha respuesta virológica se acompañó de una significativa mejora histológica. Ambos estudios mostraron que en pacientes infectados con HCV genotipo 2 y 3, independientemente del nivel previo de viremia, la respuesta es máxima tras 24 semanas de tratamiento. En aquellos enfermos infectados por el genotipo 1, especialmente si tienen elevada carga viral (más de 2 millones de copias/ml), se requiere que el tratamiento dure 48 semanas para obtener mejores tasas de respuesta. Los resultados más significativos de dichos estudios se resumen en la Tabla 1.

A partir de estos estudios la combinación de 3 MU de interferón alfa administradas subcutáneamente tres veces a la semana y una dosis de ribavirina oral entre 1000 y 1200 mg diarios se estableció como el tratamiento de primera elección en la hepatitis crónica por VHC.

El posterior análisis de esos y otros estudios demostró que 24 semanas es el momento adecuado para monitorizar la respuesta al tratamiento mediante la determinación de RNA del

Tabla 1. Tasas de respuesta sostenida en función de genotipo con la combinación de interferón alfa y ribavirina

Tratamiento	Duración (semanas)	Respuesta sostenida (%)	
		Genotipo 1	Genotipo 2/3
Interferon (IFN) + Placebo	24	2	16
Interferon (IFN) + Ribavirina	24	17	66
Interferon (IFN) + Placebo	48	9	31
Interferon (IFN) + Ribavirina	48	30	65

VHC en suero, ya que si ésta persiste positiva las posibilidades de obtener una respuesta virológica sostenida mediante la prolongación del tratamiento son menores del 2%, lo que justifica su suspensión¹⁰.

La adición de una molécula de polietilenglicol al interferón produce una molécula biológicamente activa con una vida media más larga que la molécula natural y características farmacocinéticas más favorables (valores de concentración prolongados, con un menor número de picos y valles); estas características permiten además que la administración del tratamiento pueda ser semanal¹¹.

Los primeros estudios empleando interferón alfa pegilado (PEG-IFN) como monoterapia en pacientes con hepatitis crónica C mostraron unas tasas de respuesta virológica sostenida aproximadamente el doble que las obtenidas con interferón estándar^{12,13}. Sin embargo, la tasa de recaídas tras la monoterapia con PEG-IFN se mantuvo elevada, y la mayoría de pacientes infectados con el genotipo 1 del HCV no alcanzaron la respuesta virológica sostenida. Posteriormente se demostró que la combinación de PEG-IFN con ribavirina ejerce una actividad sinérgica y relacionada con la dosis, que es superior a la obtenida con la monoterapia con PEG-IFN¹⁴.

En un estudio reciente¹⁵ se ha demostrado que el tratamiento con PEG-IFN alfa-2b, 1,5 microg/kg por vía subcutánea una vez a la semana, combinado con ribavirina, en dosis ajustada al peso corporal, durante 48 semanas, obtiene una tasa de respuesta virológica sostenida significativamente mayor que con el tratamiento estándar de interferón alfa-2b y ribavirina durante el mismo periodo. Esta mejora se ha asociado a un descenso de la inflamación hepática, especialmente en aquellos pacientes que alcanzaron la respuesta virológica sostenida. Los pacientes tratados con el régimen de PEG-IFN más ribavirina obtuvieron una tasa de respuesta virológica sostenida del 54%, frente al 47% obtenido por los pacientes que siguieron el tratamiento estándar. Esta mejora en las tasas de respuesta fue más destacada en aquellos pacientes con infección por genotipo 1 (42%). Asimismo, el tratamiento con PEG-IFN y ribavirina redujo significativamente la progresión de la fibrosis hepática en los pacientes con hepatitis C, siendo ésta un importante factor pronóstico¹⁶. Estos prometedores resultados han sido confirmados en un estudio posterior empleando otra pegilación diferente¹⁷. Los resultados de estos estudios se resumen en la Tabla 2.

Por todo ello, la combinación de interferón alfa pegilado y ribavirina puede ser considerada como el estándar de tratamiento actual del paciente con hepatitis crónica por virus C no tratado previamente.

Tabla 2. Tasas de respuesta sostenida con la combinación de peginterferón alfa y ribavirina

Tratamiento	Respuesta sostenida (%)		
	Global	Genotipo 1	Genotipo 2/3
PEG-IFN 2a + Placebo	29	21	45
IFN 2b + Ribavirina	44-47	33-36	61-79
PEG-IFN 2a + Ribavirina	56	46	76
PEG-IFN 2b + Ribavirina	54	42	82

Efectos secundarios y contraindicaciones

Uno de los factores limitantes para el cumplimiento de esta terapia son los múltiples efectos secundarios asociados. En general son dosis dependientes y suelen desaparecer al suspender la medicación. La mayoría de los efectos adversos son leves o moderados, predecibles y fácilmente manejables, aunque molestos para el paciente. No existe un efecto aditivo en cuanto a toxicidad se refiere con la combinación de interferón y ribavirina, de tal manera que la ribavirina no se asocia con una mayor severidad de los bien conocidos efectos adversos del interferón.

A pesar de ello, estos efectos adversos obligan en ocasiones a disminuir las dosis de los fármacos y, en casos severos, a la suspensión del tratamiento¹⁸. Sin embargo, el análisis de los ensayos clínicos realizados con las nuevas pautas de tratamiento muestra que la eficacia de dichas pautas está claramente relacionada con el grado de cumplimiento del tratamiento, por lo que deben evitarse en la medida de lo posible cambios innecesarios¹⁹.

En la Tabla 3 se recogen los efectos adversos más significativos asociados a ambos medicamentos.

En cuanto a las contraindicaciones, la experiencia en el uso de estos tratamientos ha reducido el número de las mismas y cambiado su consideración de absolutas a relativas.

- Contraindicaciones absolutas o relativas al tratamiento con interferón son la psicosis o depresión severas; neutropenia y/o trombocitopenia; trasplante de órgano (excepto hígado); enfermedad cardíaca sintomática; cirrosis descompensada; diabetes no controlada; enfermedades autoinmunes.
- Contraindicaciones para el tratamiento con ribavirina son la insuficiencia renal; anemia; hemoglobinopatías; enfermedad cardíaca severa; embarazo.

Coste-efectividad

Se han realizado diversos estudios que evalúan la relación coste-efectividad del tratamiento antiviral a largo plazo utilizando los datos disponibles sobre la historia natural de la enfermedad, de respuesta al tratamiento y de costes sanitarios. Estos análisis indican que la monoterapia con IFN y la terapia combinada en pacientes nunca tratados, con recidiva a un tratamiento previo o sin respuesta a un tratamiento previo, presentan una relación coste-eficacia y coste-ahorro muy superior a otros procedimientos aceptados por la comunidad médica, tales como la hemodiálisis, el tratamiento de la hipertensión arterial o el despistaje del cáncer de mama o colon²⁰.

Tabla 3. Principales efectos adversos del tratamiento de la hepatitis crónica C

Interferon alfa pegilado más ribavirina	
Astenia	Febrícula o fiebre
Cefalea	Escalofríos
Pérdida de peso	Mareo
Artralgias	Mialgias
Anorexia	Diarrea
Náuseas	Vómitos
Depresión	Insomnio, agitación
Tos	Disnea
Alopecia	Prurito
Reacción local	Erupciones cutáneas
Leucopenia	Trombopenia
Anemia	Convulsiones
Disfunción tiroidea	Otras enfermedades autoinmunes
Enfermedades cardiovasculares	Neuropatía periférica
Psoriasis	Vitiligo
Liquen plano	Sequedad cutánea

Tratamiento del paciente que no ha respondido al tratamiento previo

Más del 50% de los enfermos no eliminan el virus (determinación de RNA en suero con sensibilidad suficiente) con el tratamiento, entrando en el grupo de los no respondedores.

Los ensayos clínicos en pacientes no respondedores a monoterapia con interferón han empleado fundamentalmente mayores dosis de interferón o terapia combinada (IFN- α 2a/2b más ribavirina). Existe una gran dispersión en los resultados obtenidos en distintos ensayos clínicos, con unas tasas de respuesta sostenida que oscilan entre el 0 y el 33%, por lo que su indicación debe ser ponderada individualmente. Los resultados son mejores cuando se administran dosis adecuadas durante un año de tratamiento²¹. No existen por el momento datos suficientes sobre la eficacia de la combinación de PEG-IFN y ribavirina en este grupo de enfermos.

Tampoco existen datos sobre la eficacia del retratamiento o de otros tratamientos sobre los pacientes que no han respondido a la terapia combinada.

En el grupo de pacientes que respondió al tratamiento en monoterapia con interferón, negativizando la viremia, pero recidivó tras su suspensión, el tratamiento indicado es la combinación de interferón y ribavirina, obteniéndose con esta pauta tasas de respuesta sostenida en torno al 50% de los casos²². La duración del tratamiento, como en el caso del tratamiento de pacientes nuevos, debe ser un año en pacientes infectados por genotipo 1, y seis meses en pacientes infectados por genotipos 2 y 3²³. Tampoco existen por el momento datos sobre la eficacia del interferón alfa pegilado en pacientes con recidiva tras el tratamiento ni con interferón en monoterapia ni con terapia combinada.

Tratamiento de los pacientes con cirrosis hepática

La existencia de cirrosis hepática es un factor predictivo de ausencia de respuesta al tratamiento con interferón en todos

los estudios realizados. Por otra parte, en muchos estudios se observa también una mayor toxicidad del tratamiento en este grupo de pacientes, por lo que inicialmente se consideró la existencia de cirrosis como una contraindicación relativa para el tratamiento antiviral.

Sin embargo, en los últimos años, dos hechos han marcado un cambio de actitud hacia el tratamiento antiviral en el paciente con cirrosis hepática por virus C.

El primero es la evidencia de que los nuevos tratamientos, en especial la combinación de PEG-IFN y ribavirina, pueden ser bien tolerados y obtienen unas tasas de respuesta significativas en este grupo de pacientes, especialmente en pacientes con cirrosis compensada (estadio A de la clasificación de Child-Pugh)¹⁶.

El segundo es la evidencia creciente del potencial efecto protector del tratamiento con interferón sobre la aparición de complicaciones de la cirrosis hepática, y, de manera especial, sobre el desarrollo de carcinoma hepatocelular. Existe evidencia en varios estudios de eficacia en cuanto a la prevención del hepatocarcinoma en pacientes con cirrosis hepática en estadio precoz tratados con interferón-alfa, con independencia de la respuesta virológica²⁴⁻²⁷. Por el contrario existen trabajos donde se sugiere que el único efecto del interferón-alfa es el de retrasar la aparición de este tipo de tumores y no el de prevenirlos²⁸. Un trabajo reciente sugiere que el retratamiento de pacientes no respondedores también puede tener un efecto protector para el desarrollo de carcinoma hepatocelular²⁹.

Son precisos estudios prospectivos más amplios, algunos ya en marcha en el momento actual, que determinen la eficacia real del tratamiento con IFN en la prevención del hepatocarcinoma, así como el papel que puedan tener los tratamientos combinados o el interferón alfa pegilado.

A la vista de estos datos la tendencia actual es tratar los pacientes con cirrosis hepática compensada con idénticos criterios a los pacientes no cirróticos.

Tratamiento de los enfermos coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

El VHC es considerado uno de los principales agentes coinfectantes adquiridos en la primoinfección y recientemente ha sido catalogado como uno de los frecuentes patógenos oportunistas en estos enfermos.

Por una parte, el VHC altera la historia natural del VIH, interfiriendo en el uso de medicación anti-retroviral y acelerando la progresión hacia SIDA^{30,31}. Por otra, el aumento de la supervivencia de los pacientes con VIH con la terapia anti-retroviral ha determinado que el VIH se haya convertido en un factor predictivo de descompensación hepática, y el VHC en la primera causa de muerte en pacientes hemofílicos, VIH positivo, en EEUU, España e Italia.

En cuanto al tratamiento de la hepatopatía por virus C en pacientes coinfectados por VIH, la combinación de interferón y ribavirina muestra unos resultados en cuanto a respuesta sostenida y no respondedores similares a los obtenidos en pacientes VIH negativos^{31,32}. La duración del tratamiento está establecida en 12 meses.

Si el paciente ha comenzado el tratamiento anti-retroviral antes del diagnóstico de la infección por VHC no es preciso

interrumpirlo, pero es necesario mantener un estrecho control de la hepato-toxicidad. Cuando la toxicidad es elevada se recomienda interrumpir el tratamiento y tratar la infección por VHC. Esta medida se ha demostrado que reduce los niveles de viremia y permite tratamientos más agresivos con inhibidores de las proteasas. En cuanto al debate de qué tratar primero, la tendencia actual es demorar el tratamiento anti-retroviral. Esta decisión siempre debe ser personalizada. Ambas infecciones pueden ser tratadas simultáneamente en muchos pacientes aunque ambas terapias deben ser separadas en su inicio por uno o dos meses para ayudar a identificar la causa de cualquier toxicidad. Actualmente no se dispone aún de información sobre la terapia combinada PEG-IFN y ribavirina, pero probablemente mejore ligeramente la tasa de respuesta sostenida.

Las recomendaciones actuales a la hora de comenzar el tratamiento son^{33,34}:

1. Todo paciente VIH debe ser testado para VHC. Esto marcará el inicio del tratamiento anti-retroviral y podrá definir mejor su respuesta y pronóstico.
2. Todo paciente VIH debe ser testado para VHB y VHA y ser vacunado si tiene anticuerpos negativos.
3. Todo paciente debe ser monitorizado en cuanto a la hepatotoxicidad durante el tratamiento anti-retroviral.
4. Todo paciente VIH/VHC positivo debe ser valorado su daño hepático y la posibilidad de tratamiento del VHC

Tratamiento de la infección por virus C en el paciente trasplantado

La recidiva de la infección por virus C en el paciente trasplantado es universal. Además, la enfermedad hepática tiene un curso más agresivo en estos enfermos, de modo que algunos trabajos han demostrado daño hepático severo en una significativa proporción de pacientes trasplantados³⁵ e incluso un importante efecto negativo sobre la supervivencia con respecto a los pacientes trasplantados por otras causas^{36,37}.

Idealmente, el tratamiento del paciente antes del trasplante podría evitar esa recidiva universal, pero, aunque algunos estudios han mostrado eficacia de las nuevas pautas de tratamiento en el paciente cirrótico³⁸, no existe aún evidencia del impacto de estos tratamientos en la evolución de la enfermedad o en el curso del trasplante. Además, el empleo de interferón o ribavirina está con frecuencia contraindicado o limitado por la mala tolerancia en los pacientes con enfermedad hepática avanzada³⁹.

El tratamiento óptimo de la hepatitis C recurrente tras el trasplante no está bien definido. La monoterapia con interferón tiene una escasa eficacia y algunos estudios han mostrado un aumento en la incidencia de episodios de rechazo⁴⁰.

La combinación de interferón y ribavirina parece ser más eficaz y segura⁴¹⁻⁴³, aunque no están bien definidas la duración ni la pauta más aconsejables. La tasa de abandonos de tratamiento por efectos adversos es significativa, y aunque algunos estudios no han mostrado eficacia histológica^{44,45}, los más recientes sí han mostrado una mejoría en la histología e incluso en la función del injerto⁴⁶.

En el momento actual están en marcha estudios que evalúan la eficacia del interferón alfa pegilado en la recurrencia de la hepatitis C posttrasplante.

Nuevos tratamientos y estrategias de prevención

Algunos ensayos clínicos recientes han asociado al interferón distintos fármacos buscando un aumento en la eficacia del tratamiento superior al obtenido con la ribavirina. Entre ellos se ha evaluado el ácido ursodeoxicólico, algunos antiinflamatorios no esteroideos, la timosina, la amantadina o la histamina⁴⁷⁻⁵⁰. En la mayor parte de los casos el beneficio ha sido nulo o marginal. Por todo ello, existe una necesidad de investigar nuevas opciones terapéuticas.

El diseño de nuevos tratamientos y estrategias terapéuticas para la infección crónica por el virus de la hepatitis C se apoya en el conocimiento, cada vez más profundo, de la estructura genómica del virus C, sus mecanismos replicativos e infectivos, los mecanismos de persistencia de la enfermedad y la respuesta inmune del huésped. Algunas de las nuevas líneas de investigación se centran en impedir la unión celular o la entrada y decapsidación viral, inhibir la replicación viral, alterar la presentación antigénica, incrementar la actividad citotóxica específica, promover la eliminación de las células infectadas, bloquear citoquinas prologísticas o impedir el ensamblaje de los componentes y la liberación de viriones.

En los próximos años, los tratamientos antivirales combinando diferentes fármacos con diferentes mecanismos de acción, la terapia celular adoptiva asociada o no a tratamientos inmunomoduladores y la terapia génica centrarán las expectativas en el tratamiento de la hepatitis crónica C⁵¹.

Bibliografía

- Dominguez A, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Salleras L. Community-based seroepidemiological survey of HCV infection in Catalonia, Spain. *J Med Virol* 2001;65:688-93.
- Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med* 1986;315:1575-8.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel statement: management of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26:Suppl 1:2S-10S.
- EASL International Consensus Conference on Hepatitis C Panel. Consensus Statement. *J Hepatol* 1999;30:956-61.
- Jaekel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001;345: 1452-7.
- Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, et al. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2002;123:483-91.
- Poynard T, Leroy V, Cohard M, et al. Meta-analysis of interferon randomised trials in the treatment of viral hepatitis: effects of dose and duration. *Hepatology* 1996;24:778-89.
- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribivirin as initial treatment for hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
- Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alfa-2b plus ribivirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.
- Calleja JL, Albillos A, Rossi I, et al. Time course of serum hepatitis C virus-RNA during chronic hepatitis C treatment accurately predicts the type of response. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:241-9.
- Glue P, Fang JW, et al. Pegylated interferon alfa-2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and preliminary efficacy data. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:556-67.
- Lindsay K, Trepo C, Heintges T, et al. A randomised, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403.
- Rajender Reddy K, Wright TL, Pockros PJ, et al. Efficacy and Safety of pegylated interferon alfa-2a compared with interferon alfa-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:433-8.
- Glue P, Rouzier-Panis R, Raffanel C, et al. A dose-ranging study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:647-53.
- Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
- Poynard T, McHutchinson JG, Manns M, et al. Impact of pegylated alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122(5):1303-13.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2^a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
- Gervais A, Boyer N, Marcellin P, et al. Tolerability of treatments for viral hepatitis. *Drug Saf* 2001;24(5):375-84.
- McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123:1061-1069.
- Herrine SK. Approach to the patient with chronic hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 2002;136:747-57.
- Miguel RS, Guillen F, Cabases JM, Buti M. Meta-analysis: combination therapy with interferon-alpha 2a/2b and ribavirin for patients with chronic hepatitis C previously non-responsive to interferon. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1611-21.
- Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1493-9.
- Saracco G, Olivero A, Ciancio A, et al. A randomized 4-arm multicenter study of interferon alfa-2b plus ribavirin in the treatment of patients with chronic hepatitis C relapsing after interferon monotherapy. *Hepatology* 2002;36:959-66.
- Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrosis. *Lancet* 2001;357:196-7.
- Takimoto M, Ohkoshi S, Ichida T, et al. Interferon inhibits progression of liver fibrosis and reduces the risk of hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C: a retrospective multicenter analysis of 652 patients. *Dig Dis Sci* 2002;47:170-6.
- Ikeda K, Saitoh S, Kobayashi M, et al. Long-term interferon therapy for 1 year or longer reduces the hepatocellular

- carcinogenesis rate in patients with liver cirrhosis caused by hepatitis C virus: a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16:406-15.
27. Papatheodoridis GV, Papadimitropoulos VC, Hadziyannis SJ. Effect of interferon therapy on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:689-98.
 28. Camma C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol* 2001;34:593-602.
 29. Hino K, Kitase A, Satoh Y, *et al.* Interferon retreatment reduces or delays the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2002;9:370-376.
 30. Piroth L, Grappin M, Cuzin L, *et al.* Hepatitis C virus co-infection is a negative prognostic factor for clIri100037@alumno.uninter.edu.mxinal evolution in HIV-positive patients. *J Viral Hepat* 2000;7:302-308.
 31. Sulkowski M, Thomas D, Chaisson R, *et al.* Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults with HIV and the role of hepatitis B or C infection. *JAMA* 2000;283:74-80.
 32. Landau A, Brunevalb D, Piketty C, *et al.* Long-term efficacy of combination therapy with interferon-2b and ribavirin for severe chronic hepatitis C in HIV-infection. *AIDS* 2001; 15:2149-2155.
 33. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, *et al.* Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS* 2002;16:813-828.
 34. García-Samaniego J, Soriano V, Miró JM, *et al.* Management of chronic viral hepatitis in HIV-infected patients: Spanish Consensus Conference. *HIV Clin Trials* 2002;3:99-114.
 35. Sanchez-Fueyo A, Restrepo JC, Quinto L, *et al.* Impact of the recurrence of hepatitis C virus infection after liver transplantation on the long-term viability of the graft. *Transplantation* 2002; 73:56-63.
 36. Berenguer M, Prieto M, San Juan F, *et al.* Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002;36:202-10.
 37. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122:889-96.
 38. Zeuzem S, Feinman V, Rasenack J, *et al.* Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-1680.
 39. Crippin JS, McCashland T, Terrault N, Sheiner P, Charlton MR. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transplant* 2002;8:350-5.
 40. Lavezzo B, Rizzeto M. Treatment of recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *J Hepatol* 1999;31(Suppl 1): 222-6.
 41. Ahmad J, Dodson SF, Demetris AJ, Fung JJ, Shakil AO. Recurrent hepatitis C after liver transplantation: a nonrandomized trial of interferon alfa alone versus interferon alfa and ribavirin. *Liver Transpl* 2001;7:863-9.
 42. Kornberg A, Hommann M, Tannapfel A, *et al.* Long-term combination of interferon alfa-2b and ribavirin for hepatitis C recurrence in liver transplant patients. *Am J Transplant* 2001; 1:350-5.
 43. Alberti AB, Belli LS, Airolidi A, *et al.* Combined therapy with interferon and low-dose ribavirin in posttransplantation recurrent hepatitis C: a pragmatic study. *Liver Transpl* 2001;7:870-6.
 44. De Vera ME, Smallwood GA, Rosado K, *et al.* Interferon-alpha and ribavirin for the treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 2001;71:678-86.
 45. Gopal DV, Rabkin JM, Berk BS, *et al.* Treatment of progressive hepatitis C recurrence after liver transplantation with combination interferon plus ribavirin. *Liver Transpl* 2001;7:181-90.
 46. Kornberg A, Hommann M, Tannapfel A, Grube T, Schotte U, Scheele J. Combination therapy/prophylaxis with interferon and ribavirin for recurrent hepatitis C after liver transplantation: long-term effects on graft function and morphology. *Transplant Proc* 2002;34:2259-60.
 47. Sherman KE, Sjogren M, Creager RL, *et al.* Combination therapy with thymosin alpha1 and interferon for the treatment of chronic hepatitis C infection: a randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Hepatology* 1998; 27:1128-1135.
 48. Helbling B, Stamenic I, Viani F, *et al.* Interferon and amantadine in naive chronic hepatitis C: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2002;35:447-54.
 49. Munoz AE, Levi D, Podesta A, *et al.* Interferon-alpha 2b combined with daily ketoprofen administration improves virological response in chronic hepatitis C: a prospective and randomised trial. *Gut* 2000;46:427-31.
 50. Lurie Y, Nevens F, Aprosina ZG, *et al.* A multicentre, randomized study to evaluate the safety and efficacy of histamine dihydrochloride and interferon alfa-2b for the treatment of chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2002;9:346.
 51. Schmitz V, Qian C, Ruiz J, Sangro B, Melero I, Mazzolini G, Narvaiza I, Prieto J. Gene therapy for liver diseases: recent strategies for treatment of viral hepatitis and liver malignancies. *Gut* 2002;50:130-5.